

QUINAZOLINE DERIVATIVE

Patent Number: EP0726267

Publication date: 1996-08-14

Inventor(s): MORIYAMA TAKAHIRO (JP); NONAKA HIROMI (JP); KARASAWA AKIRA (JP); OKAMURA YUKO (JP); TAKAI HARUKI (JP); YAO KOZO (JP); FUJIWARA SHIGEKI (JP)

Applicant(s): KYOWA HAKKO KOGYO KK (JP)

Requested Patent: ☐ EP0726267, A4, B1

Application Number: EP19950929231 19950825

Priority Number (s): WO1995JP01694 19950825; JP19940202018 19940826

IPC Classification: C07D401/14; A61K31/55; A61K31/505

EC Classification: C07D401/14, C07D401/14R

Equivalents: AU3265595, AU689304, CA2174854, CN1043991B, CN1134150, DE69519469D, DE69519469T, ES2153491T, FI961758, ☐ JP9165385, NO310658B, NO961601, NZ291506, ☐ US5948784, ☐ WO9606841

Cited Documents:

Abstract

Disclosed are quinazoline derivatives represented by formula (I): wherein R<1> represents hydrogen, lower alkyl, alkenyl, or aralkyl; R<2>, R<3>, R<4>, and R<5> represent hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkanoyl, or the like; R<6>, R<7>, R<8>, and R<9> represent hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, aralkyloxy, or the like, or any adjoining two of them are combined to form methylenedioxy or the like; R<10> represents hydrogen, lower alkyl, or the like; R<11> and R<12> represent hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, phenyl, or aralkyl, or R<11> and R<12> are combined together with N to form a heterocyclic group; and n represents 0, 1 or 2, and pharmaceutically acceptable salts thereof. These compounds have adenosine uptake inhibitory activity and are useful for the protection of myocardium and for the prevention or treatment of inflammation such as leg and foot edema.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-165385

(43) 公開日 平成9年(1997)6月24日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/14	2 3 9		C 0 7 D 401/14	2 3 9
A 6 1 K 31/505	ABN		A 6 1 K 31/505	ABN
	A E D			A E D

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願平6-202018	(71) 出願人	000001029 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22) 出願日	平成6年(1994)8月26日	(72) 発明者	藤原 繁喜 静岡県駿東郡長泉町下土狩1387-1
		(72) 発明者	岡村 祐子 静岡県沼津市大岡2151-1-207
		(72) 発明者	高井 春樹 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
		(72) 発明者	野中 裕美 静岡県駿東郡清水町徳倉580-71
		(72) 発明者	森山 孝広 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1

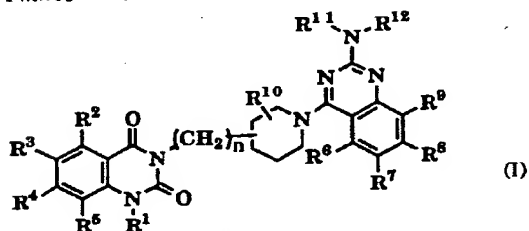
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナゾリン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 アデノシン取り込み阻害作用を有し、心筋保護および足浮腫等の炎症の予防または治療に有用なキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

【構成】 式 (I)



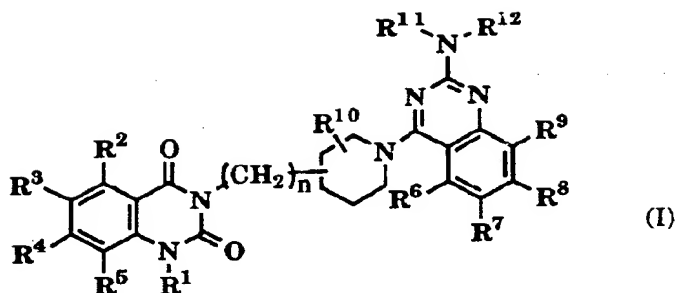
どを表し、 R^{10} は水素、低級アルキルなどを表し、 R^{11} および R^{12} は水素、低級アルキル、シクロアルキル、フェニル、アラルキルを表すか、 R^{11} と R^{12} が一緒になってNを含んで形成される複素環基を表し、 n は0、1または2を表す)で表されるキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(式中、 R^1 は水素、低級アルキル、アルケニルまたはアラルキルを表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルなどを表し、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、アラルキルオキシなどを表すか、隣り合う2つが一緒になってメチレンジオキシな

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



(式中、R¹ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、R²、R³、R⁴ および R⁵ は同一または異なって水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アラルキルオキシまたは低級アルカノイルオキシを表し、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ は同一または異なって水素、低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アラルキルオキシを表すか、隣り合う2つが一緒になってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシを表し、R¹⁰ は水素、低級アルキルまたはハロゲンを表し、R¹¹ および R¹² は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、R¹¹ と R¹² が一緒になって N を含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表し、n は 0、1 または 2 を表す) で表されるキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アデノシン取り込み阻害作用を有し、心筋保護および足浮腫等の炎症の予防または治療に有用なキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】 3位に1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル基を有する1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン誘導体について、ケミカル アンド ファーマシューティカル プレタン (Chem. Pharm. Bull.), 38巻、1591-1595頁(1990年)に、6位が水素、塩素原子、ニトロ基のものが記載されている。また、アデノシン取り込み阻害作用を有する化合物は、心筋保護作用を示すことが知られている [サーキュレーション (Circulation), 80巻、1400-1411頁(1989年); アメリカン ジャーナル オブ フィジオロジー (Am. J. Physiol.), H1570-1577頁(1991年); ジャーナル オブ カルディオバスキュラー ファーマコロジー (J. Cardiovasc. Pharmacol.), 20巻、173-178頁(1992年)]。

【0003】

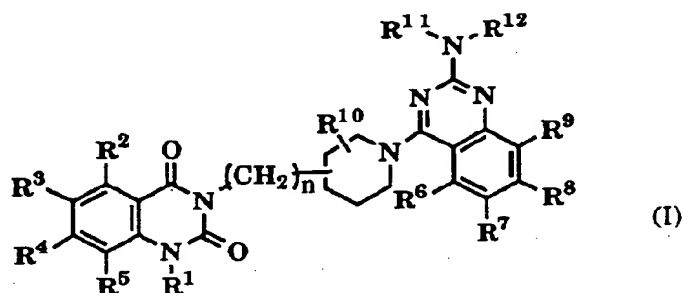
【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、細胞内へのメクレオシド取り込みを阻害し細胞外のアデノシン濃度を増加させることにより虚血、再灌流障害などの無酸素症または低酸素症による心筋障害からの心筋保護および足浮腫等の炎症の予防または治療に対して有用なキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は、式(I)

【0005】

【化2】



【0006】(式中、 R^1 は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は同一または異なって水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アラルキルオキシまたは低級アルカノイルオキシを表し、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は同一または異なって水素、低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アラルキルオキシを表すか、隣り合う2つが一緒になってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシを表し、 R^{10} は水素、低級アルキルまたはハロゲンを表し、 R^{11} および R^{12} は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^{11} と R^{12} が一緒になってNを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表し、 n は0、1または2を表す)で表されるキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

【0007】以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。式(I)の各基の定義において、低級アルキルおよびモノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシの低級アルキル部分としては、直鎖または分岐状の炭素数1~8の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等があげられ、アルケニルとしては、直鎖または分岐状の炭素数2~6の、例えばビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル等があげられ、シクロアルキルとしては、炭素数3~8の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられ、アラルキルおよびアラルキルオキシのアラルキル部分としては、炭素数7~13の、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル等があげられる。複素環基としては、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルモリノ、ホモピペラジニル等があげられる。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

【0008】置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシ

の置換基としては、同一または異なって置換数1~3のハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、シクロアルキル、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、フタルイミド等があげられる。置換フェニルおよび置換アラルキルのベンゼン環上の置換基としては、同一または異なって置換数1~3のハロゲン、低級アルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、メチレンジオキシ、トリフルオロメチル等があげられる。置換複素環基の置換基としては、同一または異なって置換数1~3のハロゲン、低級アルキル、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、トリフルオロメチル、フェニル、アラルキル等があげられる。

【0009】各置換基の定義において、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、シクロアルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルおよびアラルキルは前記と同意義を表す。化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

【0010】化合物(I)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニアラニン等の付加塩があげられる。

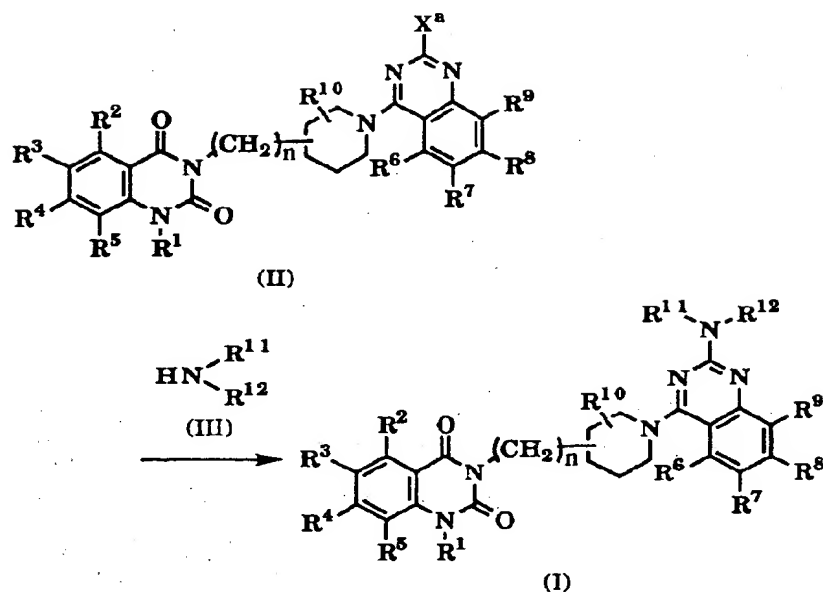
【0011】次に、化合物(I)および中間体の製造法について説明する。

製造法1：化合物(I)の製造法

化合物(I)は、次の反応工程に従い製造することができる。

【0012】

【化3】



【0013】(式中、X^a は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシまたはトルエンスルホニルオキシを表し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²およびnは前記と同意義を表す)

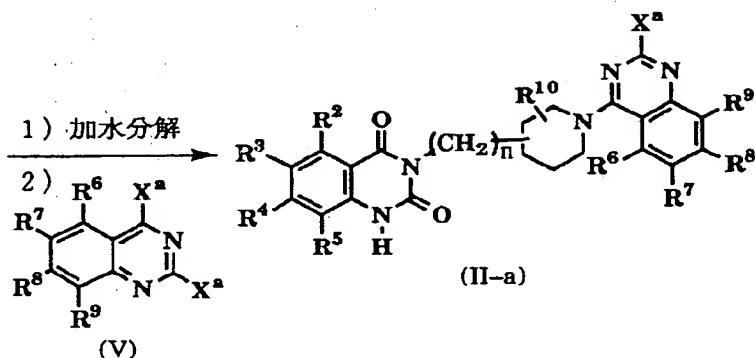
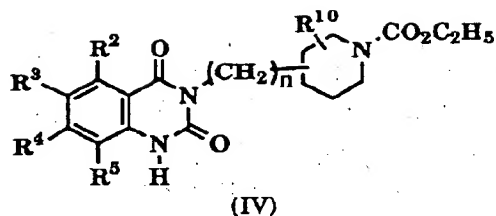
【0014】(工程1)化合物(I)は、化合物(II)と1当量から溶媒量の化合物(III)とを、必要によりトリエチルアミン、ピリジン等の第三級アミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属等の塩基存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等の環状エーテル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリジノン、ジメチル

スルホキシド(DMSO)等もしくはこれらの混合溶媒中、室温から用いた溶媒の沸点で、10分~48時間反応させることにより得ることができる。さらに、必要により、反応中にヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等を適宜添加してもよい。なお、化合物(III)として一級アミンを用い、溶媒としてDMFを用いた場合には、化合物(I)においてR¹¹およびR¹²が共にメチルである化合物も得ることができる。

【0015】製造法2：化合物(II)においてR¹が水素である化合物(II-a)の製造法
 化合物(II-a)は、次の反応工程に従い製造することができる。

【0016】

【化4】



【0017】(式中、 X^a 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および n は前記と同意義を表す)

原料化合物(IV)は、ケミカル アンド ファーマシューティカル プレタン (Chem. Pharm. Bull.)、34巻、1907-1916頁(1986年)記載の方法に準じて得ることができる。

【0018】(工程2)化合物(II-a)は、化合物(IV)のエトキシカルボニル基を、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の酸存在下、適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、THF、1,4-ジオキサン等の環状エーテル等もしくはこれらの混合溶媒中、室温から用いた溶媒の沸点で、10分~48時間かけて酸加水分解した後、前述のケミカル アンド ファーマシューティカル プレタン (Chem. Pharm. Bull.)、38巻、1591-1595頁(1990年)記載の方法に準じて、化合物(V) [ジャーナル オブ メディシナルケミストリー (J. M

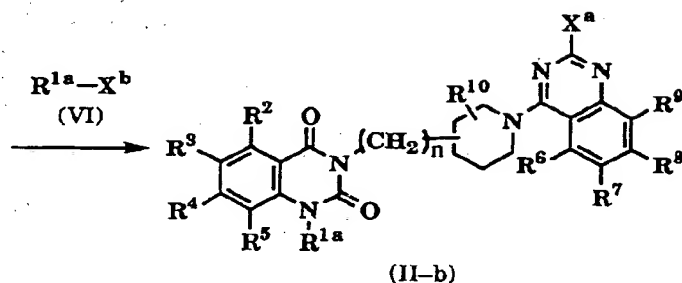
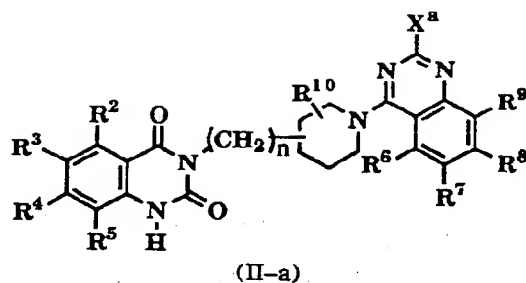
ed. Chem.)、11巻、130-139頁(1968年)等に記載]と、トリエチルアミン、ピリジン等の第三級アミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属等の塩基存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、THF、1,4-ジオキサン等の環状エーテル、DMF、DMSO等もしくはこれらの混合溶媒中、室温から用いた溶媒の沸点で、10分~48時間反応させることにより得ることができる。

【0019】製造法3: 化合物(II)において R^1 が置換もしくは非置換の低級アルキル、アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物(II-b)の製造法

化合物(II-b)は、次の反応工程に従い製造することができる。

【0020】

【化5】



【0021】(式中、 R^{1a} は置換もしくは非置換の低級アルキル、アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 X^b は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシまたはトリエンスルホニルオキシを表し、 X^a 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および n は前記と同意義を表す)

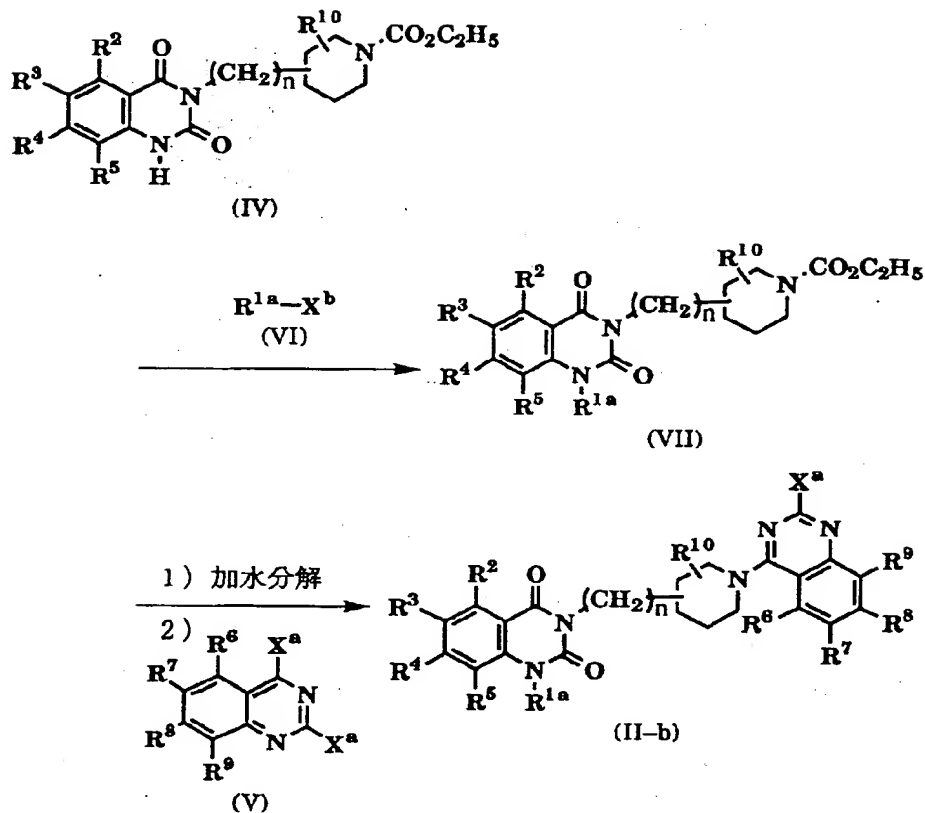
【0022】(工程3)化合物(II-b)は、化合物(II-a)と1~2当量の化合物(VI)とを、1~2当

量の塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の存在下、不活性溶媒、例えばTHF、DMF、アセトン、メチルエチルケトン等中、0℃から用いた溶媒の沸点で、10分~24時間反応させることにより得ることができる。

【0023】化合物(II-b)は、次の反応工程に従い製造することもできる。

【0024】

【化6】



【0025】(式中、 X^a 、 X^b 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および n は前記と同意義を表す)

(工程4) 化合物(II-b)は、化合物(IV)と化合物(VI)とから工程3の方法に準じて化合物(VII)を得た後、工程2の方法に準じて得ることができる。

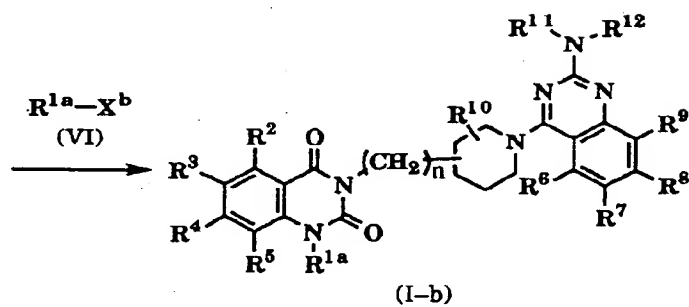
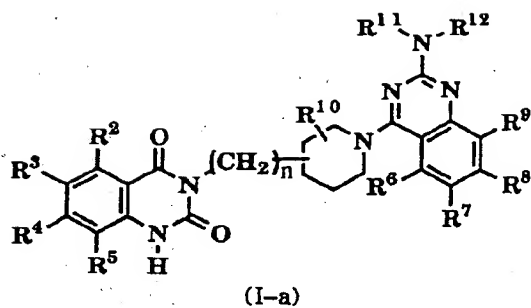
【0026】製造法4：化合物(I)において R^1 が置

換もしくは非置換の低級アルキル、アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物(I-b)の製造法

化合物(I-b)は、次の反応工程に従い製造することもできる。

【0027】

【化7】



【0028】(式中、 X^b 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および n は前記と同意義を表す)

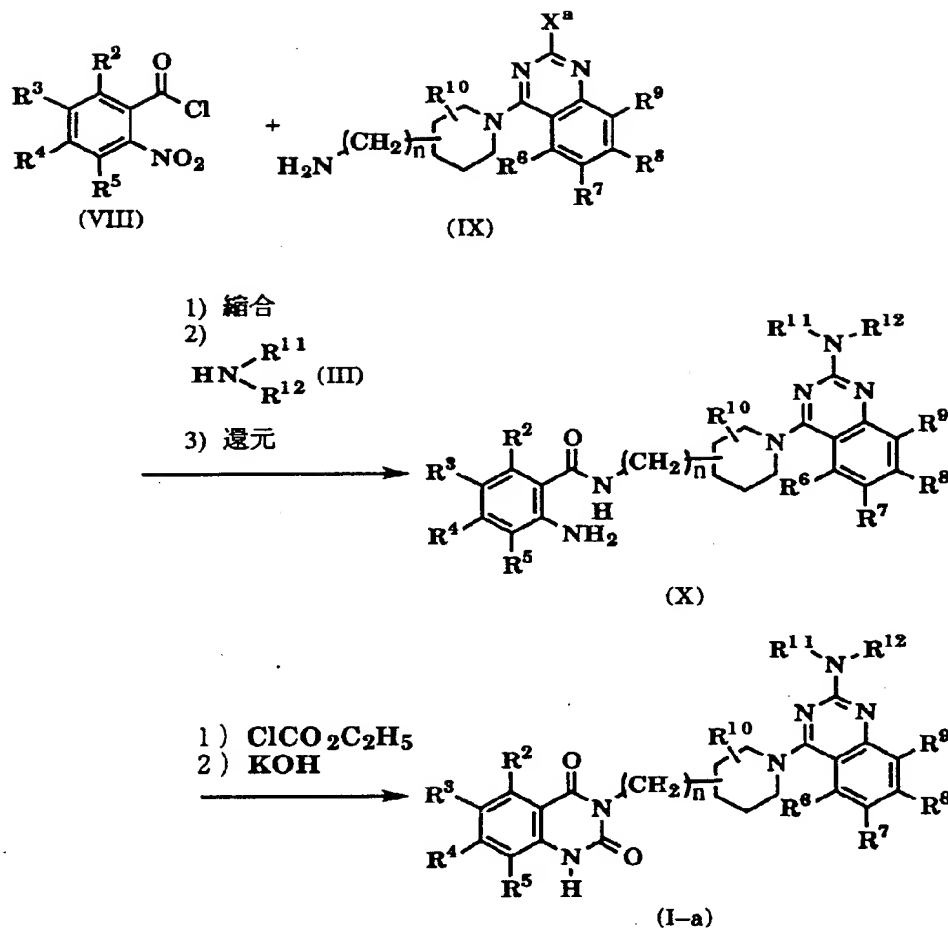
(工程5) 化合物(I-b)は、化合物(I)において R^1 が水素である化合物(I-a)から工程3の方法に

準じて製造することができる。

【0029】製造法5：化合物(I-a)は、次の反応工程に従い製造することもできる。

【0030】

【化8】



【0031】(式中、 X^a 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} は前記と同意義を表す)

【0032】(工程6)化合物(X)は、化合物(VII I)とケミカル アンド ファーマシュティカルプレタン(Chem. Pharm. Bull.)、38巻、3014-3019頁(1990年)およびその引用文献記載の方法に準じて得られる化合物(IX)とを、1~10当量の塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の存在下、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、THF等のエーテル系溶媒等中、0℃から用いた溶媒の沸点で、10分~24時間反応させた後、工程1の方法に準じて化合物(III)と反応させ、さらにニトロ基を還元(例えば、接触還元、金属を用いる還元等)することにより得ることができる。接触還元は、通常、室温、常圧で、ラネーニッケル、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、THF、酢酸等中、10分~48時間かけて行うことができる。金属を用いる還元は、例えば亜鉛-酢酸、鉄-酢

酸、鉄-塩化第二鉄-エタノール-水、鉄-塩酸、スズ-塩酸等の条件下、室温から用いた溶媒の沸点で、10分~48時間かけて行われる。

【0033】次いで、化合物(I-a)は、化合物(X)を、ケミカル アンド ファーマシュティカルプレタン(Chem. Pharm. Bull.)、34巻、1907-1916頁(1986年)記載の方法に準じた閉環反応に付すことにより得ることができる。化合物(I)において、 $R^2 \sim R^5$ に少なくとも1つのアミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基もしくは低級アルカノイルアミノ基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ にニトロ基を有する化合物(I)を還元し、さらに必要によりアルキル化あるいはアシル化することによっても製造することができる。還元は、例えば接触還元または金属を用いる通常の方法で行うことができる。接触還元は、通常、室温、常圧で、ラネーニッケル、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、THF、酢酸等中、10分~48時間かけて行うことができる。金属を用いる還元は、例えば亜鉛-酢酸、鉄-酢酸、鉄-塩化第二鉄-エタノール-水、鉄-塩酸、スズ-塩酸等

の条件下、室温から用いた溶媒の沸点で、10分～48時間かけて行われる。還元生成物のアルキル化およびアシル化は、通常のアルキル化剤（例えば、ヨウ化メチル等のアルキルハライド等）またはアシル化剤（例えば、無水酢酸等の酸無水物、アセチルクロライド等の酸ハライド等）を用い、必要によりピリジン、トリエチルアミン、水酸化アルキル金属、炭酸アルキル金属等の塩基および/またはクロロホルム、ジクロロメタン、THF、1, 4-ジオキサン等の溶媒存在下、0℃から用いた溶媒の沸点で、10分～48時間かけて行われる。

【0034】化合物(I)において、 $R^2 \sim R^5$ に少なくとも1つのヒドロキシ置換アルキル基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ にアルカノイル置換アルキル基を有する化合物(I)を還元またはアルキル化することによっても製造することができる。還元は、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、THF等中、通常、-78℃から室温で、10分～48時間かけて行うことができる。アルキル化は、通常の有機金属試薬、例えばメチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムクロリド等のグリニャー試薬、メチルリチウム、ブチルリチウム等の有機リチウム試薬等を用い、適当な溶媒、例えばジオキサン、エーテル、THF等中、通常、-78℃から室温で、10分～48時間かけて行われる。

【0035】化合物(I)において、 $R^2 \sim R^5$ に少なくとも1つのカルボキシ基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ にアセチル基を有する化合物(I)をハロホルム反応に付すことによっても製造することができる。ハロホルム反応は、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.)、72巻、1642頁(1950年)等に記載の方法に準じて、塩素あるいは臭素および水酸化ナトリウム水溶液より調製した次亜ハロゲン酸ナトリウム溶液を用いて行われる。

【0036】化合物(I)において、 $R^6 \sim R^9$ に少なくとも1つのヒドロキシ基を有する化合物は、対応する $R^6 \sim R^9$ にベンジルオキシ基を有する化合物(I)を前述の接触還元反応に付すことによっても製造することができる。化合物(I)において、 $R^2 \sim R^5$ あるいは $R^6 \sim R^9$ に少なくとも1つのヒドロキシ基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ あるいは $R^6 \sim R^9$ に低級アルコキシ基を有する化合物(I)を脱アルキル化することによっても製造することができる。脱アルキル化は、例えば臭化水素酸、ヨウ化水素酸等の酸存在下、無溶媒あるいは水、酢酸、メタノール、エタノール等の低

級アルコール等の溶媒中行うか、1当量以上のエタンチオール、チオフェノール等のチオール類のアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）存在下、DMF、DMSO等の溶媒中行うか、あるいは三塩化ほう素、三臭化ほう素、三塩化アルミニウム等のルイス酸存在下、ジクロロメタン等の溶媒中行うことができる。反応は、室温から用いた溶媒の沸点で行い、30分～48時間で終了する。

【0037】化合物(I)において、 $R^2 \sim R^5$ あるいは $R^6 \sim R^9$ に少なくとも1つの低級アルコキシ基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ あるいは $R^6 \sim R^9$ にヒドロキシ基を有する化合物(I)から工程3の方法に準じて製造することもできる。化合物(I)において、 $R^2 \sim R^5$ に少なくとも1つのカルボキシ基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ に低級アルコキシカルボニル基を有する化合物(I)を加水分解することによっても製造することができる。加水分解は、例えば硫酸、塩酸、臭化水素酸等の酸あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基存在下、適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、THF、1, 4-ジオキサン等の環状エーテル等もしくはこれらの混合溶媒中行うことができる。反応は、室温から用いた溶媒の沸点で行い、10分～48時間で終了する。

【0038】化合物(I)において、 R^{10} に水素を有する化合物は、対応する R^{10} にハロゲンを有する化合物(I)を前述の接触還元反応に付すことによっても製造することができる。上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、ろ過、抽出、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

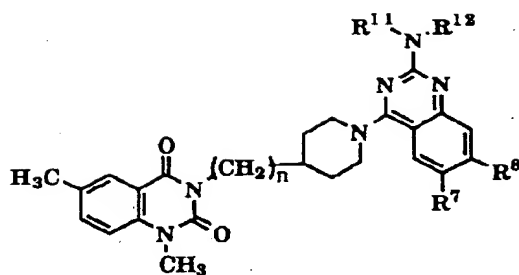
【0039】化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加える方法により塩を形成させればよい。また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

【0040】上記製造法によって得られる化合物(I)の具体例を第1表および第2表に示す。

【0041】

【表1】

第1表

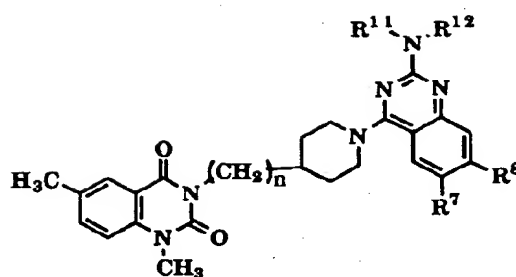


化合物番号	n	NR ¹ R ¹²	R ⁷	R ⁸
1	0		OCH ₃	OCH ₃
2	0		OCH ₃	OCH ₃
3	0		OCH ₃	OCH ₃
4	0		OCH ₃	OCH ₃
5	0	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃
6	0	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	OCH ₃	OCH ₃
7	0	N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃
8	0	NHC ₃ H ₇	OCH ₃	OCH ₃
9	0	NHCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	OCH ₃

【0042】

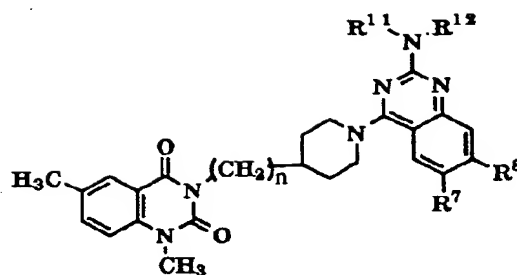
【表2】









第1表つづき



化合物番号	n	NR ¹¹ R ¹²	R ⁷	R ⁸
10	0		OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
11	0		OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
12	0		OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
13	0		OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
14	0		OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
15	0		OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
16	0		OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
17	0		OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
18	0	N(C ₃ H ₇) ₂	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
19	0	NHC ₃ H ₇	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅

第1表つづき

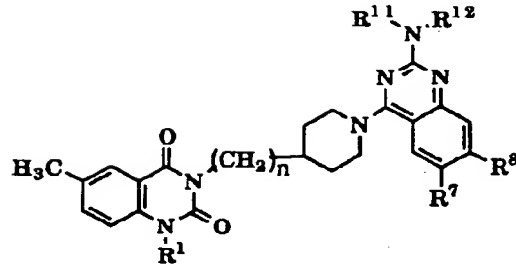


化合物番号	n	NR ¹ R ¹²	R ⁷	R ⁸
20	0	NH- 	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
21	0	NH- 	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
22	0	NH- 	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
23	0		OCH ₂ O	
24	0		OC ₃ H ₇	OC ₃ H ₇
25	0		OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂
26	0		OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅
27	1		OCH ₃	OCH ₃
28	1	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	OCH ₃	OCH ₃

【0044】

【表4】

第2表



化合物番号	n	NR ¹¹ R ¹²	R ¹	R ⁷	R ⁸
29	2		H	OCH ₃	OCH ₃
30	2		CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
31	2	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H	OCH ₃	OCH ₃

【0045】次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について試験例で説明する。

試験例1 ^[3H]-アデノシン取り込み阻害作用

健康成人男子(年齢40歳未満)の上腕静脈よりクエン酸ナトリウム採血し、遠心分離操作により洗浄赤血球を得た。赤血球懸濁液(2.5×10⁹/ml)100μlに試験化合物の21%DMSO溶液10μlを添加後、1時間室温で放置し、^[3H]-アデノシン溶液100μlを添加した。10秒後、ジラゼップ溶液(1mg/ml)200μlを

添加して反応を停止した。フタル酸ジブチルを滴下し遠心分離後、上清を除去し、赤血球画分を分離した。Triton X-100で赤血球を溶解した後、液体シンチレーションカウンターで取り込まれた³H量を測定した。^[3H]-アデノシンの取り込みを50%阻害する試験化合物の濃度(IC₅₀)を算出し、その結果を第3表に示した。

【0046】

【表5】

第3表

化合物番号	^[3H] -アデノシン取り込み阻害 IC ₅₀ (nM)
1	35
2	64
4	72
6	29
7	62
8	50
10	97

【0047】試験例2 ^[3H]-ニトロベンジルチオイノシン(NBI)結合阻害作用(アデノシン取り込み阻害作用を見る1つの指標となる)

ハートレー系雄性モルモットの大脳皮質に25倍量(w/v)の氷冷した50mMトリス塩酸緩衝液pH7.4を加えホモジナイズした。ホモジネートを遠心分離し(30000×g, 4℃, 20分間)、上清を捨て、残りの沈澱に同量の緩衝液を加えた。再びホモジナイズし、同様に遠心分

離した。残りの沈澱に20倍量の緩衝液を加え懸濁し、これを試験に用いた。

【0048】試験化合物のDMSO溶液に^[3H]-NBI1.5nMおよび組織ホモジネート5mg(湿重量)を加え、混合物を25℃で30分間放置した。次いで、氷冷した緩衝液4mlを加え、ガラスフィルター(GF/Cワットマン社)あるいはレディーフィルター(ベックマン社)上で急速吸引濾過することにより反応を停止し

た。フィルターをシンチレーションバイアルに移し、乾燥後シンチザルE X-Hを加え、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。結合阻害作用は、Cheng-Prusoff の式により算出した阻害定数 (K_i 値) により表した。結果を第4表に示した。

【0049】

【表6】

第4表

化合物 番号	[^3H]-NBI バインディング K_i 値 (nM)
1	2.0
3	7.6
5	2.6
6	1.6
7	3.8
8	1.4
10	2.0

【0050】化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩は、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤、点滴剤、坐剤等の通常適用される剤形に調製して、経口的に、あるいは筋肉内注射、静脈内注射、動脈内注射、点滴、坐剤による直腸内投与のような非経口的投与で投与することができる。それらの経口的または非経口的に投与する剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤等を含有していてもよい。

【0051】使用する製剤用担体としては、例えば水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニト、ラクトース、でん粉、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等があげられる。

【0052】投与量は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常、経口および非経口いずれの場合も1~900mg/60kg/日が適当である。以下に、実施例および参考例によって本発明の態様を説明する。

【0053】

【実施例】

実施例1 3-[1-(6,7-ジメトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物1)

参考例1で得られる3-[1-(2-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物a) 200mg(0.40mmol)をジメチルホルムアミド15mlに溶解し、これにモル

ホリン0.18ml(2.0mmol)およびトリエチルアミン0.17ml(1.2mmol)を加え、130℃で5時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を洗浄、乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1)で精製後、酢酸エチルおよびエーテルから再結晶することにより、標記化合物を75.6mg(収率35%)白色結晶として得た。

【0054】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.01(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.48(dd, 1H, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.09(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08(s, 1H), 6.96(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.27-4.24(br.-d, 2H), 3.98および3.93(各々 s, 3H), 3.83-3.81(m, 8H), 3.58(s, 3H), 3.15-3.00(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.81-1.78(br.-d, 2H).

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1702, 1653, 1482, 1232, 1207.

融点(酢酸エチル-エーテル): 256-257°C

【0055】実施例2 3-{1-[6,7-ジメトキシ-2-(4-メチル-1-ビペラジニル)-4-キナゾリニル]-4-ビペリジニル}-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物2)

化合物a, 300mg(0.63mmol)を用い、モルホリンに代えてN-メチルピペラジン0.4ml(3.25mmol)を用いる以外は、実施例1の方法に準じて標記化合物を97.3mg(収率27%)白色結晶として得た。

【0056】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.02(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.48(dd, 1H, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.08(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07(s, 1H), 6.94(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.26-4.23(br.-d, 2H), 3.97および3.93(各々 s, 3H), 3.93-3.90(m, 4H), 3.58(s, 3H), 3.10-3.02(m, 4H), 2.52-2.49(m, 4H), 2.42および2.36(各々 s, 3H), 1.82-1.79(br.-d, 2H).

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1704, 1656, 1509.

融点(酢酸エチル-エーテル-ヘキサン): 168-171°C

【0057】実施例3 3-{1-[2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル]-4-ビペリジニル}-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物3)

化合物a, 600mg(1.25mmol)を用い、溶媒としてジメチルホルムアミドに代えてN-メチルピロリジノンを用い、モルホリンに代えてイソニペコチン酸エチル1.9ml(12.5mmol)を用いる以外は、実施例1の方法に準じて、標記化合物を760.0mg(収率99%)白色結晶として得た。

【0058】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.02(d, 1H, J=2.0Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.3, 2.0Hz), 7.08(d, 1H, J=8.3Hz), 7.06(s, 1H), 6.93(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.80-4.74(br.-d, 2H), 4.25-4.21(br.-d, 2H), 4.15(q, 2H, J=7.3Hz), 3.98, 3.93および3.58(各々 s, 3H), 3.09-2.85(m, 6H), 2.60-2.45(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.02-1.98(br.-d, 2H), 1.82-1.63(m, 4H), 1.27(t, 3H, J=7.3Hz).

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1699, 1656, 1459.

融点(メタノール-水): 103-105°C

【0059】実施例4 3-{1-[2-(4-カルボキシピペリジノ)-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル]-4-ビペリジニル}-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物4)

実施例3で得られた化合物3, 400mg(0.65mmol)をメタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去し、残渣に水および濃塩酸を加え、析出した結晶を濾取した。結晶を水およびメタノールで洗浄することにより、標記化合物を308.0mg(収率81%)白色結晶として得た。

【0060】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.98(d, 1H, J=1.0Hz), 7.45(dd, 1H, J=7.0, 1.0Hz), 7.06(s, 1H), 7.04(d, 1H, J=7.0Hz), 7.01(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.71-4.67(br.-d, 2H), 4.29-4.25(br.-d, 2H), 3.95, 3.90および3.55(各々 s, 3H), 3.10-3.01(m, 6H), 2.60-2.40(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.05-1.99(br.-d, 2H), 1.85-1.65(m, 4H).

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 3400(br), 1700, 1654, 1639, 1521.

融点(メタノール-水): 189-190°C

【0061】実施例5 3-[1-(2-ジメチルアミノ-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物5)
化合物a, 300mg(0.63mmol)を用い、モルホリンに代えてプロピルアミン0.3ml(3.25mmol)を用いる以外は、実施例1の方法に準じて、標記化合物を143.0mg(収率42.4%)白色結晶として得た。

【0062】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.01(d, 1H, J=2.0Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.3, 2.0Hz), 7.08(d, 1H, J=8.3Hz), 7.07(s, 1H), 6.95(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.26-4.23(br.-d, 2H), 3.97, 3.93および3.57(各々 s, 3H), 3.24(s, 6H), 3.10-3.01(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.81-1.78(br.-d, 2H).

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1695, 1656, 1553, 1512, 1503.

融点(酢酸エチル-エーテル): 220-221°C

【0063】実施例6 3-{1-[2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル]-4-ビペリジニル}-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物6)

化合物a, 500mg(1.04mmol)を用い、溶媒としてジメチルホルムアミドに代えてN-メチルピロリジノンを用い、モルホリンに代えてジエタノールアミン1.0ml(10mmol)を用いる以外は、実施例1の方法に準じて、標記化合物を163.5mg(収率28%)白色結晶として得た。

【0064】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.01(d, 1H, J=2.0Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.3, 2.0Hz), 7.09(d, 1H, J=8.3Hz), 7.04(s, 1H), 6.84(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.25-4.20(br.-d, 2H), 3.96および3.92(各々 s, 3H), 3.92-3.84(m, 8H), 3.56(s, 3H), 3.19-3.00(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.84-1.80(br.-d, 2H).

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 3400(br), 1698, 1656, 1498.

融点(酢酸エチル-エーテル): 157-161°C

【0065】実施例7 3-{1-[2-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ]-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル]-4-ビペリジニル}-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物7)

化合物a, 300mg(0.63mmol)を用い、モルホリンに代えてN, N, N'-トリメチルエチレンジアミン0.4ml(3.2mmol)を用いる以外は、実施例1の方法に準じて、標記化合物を86.3mg(収率24%)非晶質固体として得た。

【0066】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.01(d, 1H, J=2.0Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.2, 2.0Hz), 7.08(d, 1H, J=8.2Hz), 7.06(s, 1H), 6.97(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.26-4.22(br.-d, 2H), 3.98および3.93(各々 s, 3H), 3.86(t, 2H, J=7.3Hz), 3.58および3.25(各々 s, 3H), 3.11-3.00(m, 4H), 2.63(t, 2H, J=7.3Hz), 2.42(s, 3H), 2.37(s, 6H), 1.80-1.77(br.-d, 2H).

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1700, 1656, 1509.

【0067】実施例8 3-[1-(6,7-ジメトキシ-2-プロピルアミノ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物8)
化合物a, 300mg(0.63mmol)を用い、溶媒としてジメチルホルムアミドに代えてN-メチルピロリジノンを用い、モルホリンに代えてプロピルアミン0.3ml(3.2mmol)

を用いる以外は、実施例1の方法に準じて、標記化合物を124.5mg (収率37%) 白色結晶として得た。

【0068】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.02(d, 1H, J=2.0Hz), 7.49(dd, 1H, J=8.6, 2.0Hz), 7.09(d, 1H, J=8.6Hz), 7.08(s, 1H), 6.94(s, 1H), 5.32-5.23(m, 1H), 4.38-4.34(br.-d, 2H), 3.98, 3.92および3.58 (各々 s, 3H), 3.52-3.38(m, 2H), 3.21-3.00(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.86-1.82(br.-d, 2H), 1.67(sext, 2H, J=7.4Hz), 1.01(t, 3H, J=7.4Hz).

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1703, 1654, 1508.

融点 (酢酸エチル-エーテル): 156-160°C

【0069】実施例9 3-[1-(2-ベンジルアミノ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物9) 化合物a, 500mg(1.04mmol) を用い、溶媒としてジメチルホルムアミドに代えてN-メチルピロリジノンを用い、モルホリンに代えてベンジルアミン0.5ml(5.2mmol)を用いる以外は、実施例1の方法に準じて、標記化合物を31.8mg (収率5.7%) 白色結晶として得た。

【0070】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.01(d, 1H, J=1.5Hz), 7.51-7.22(m, 6H), 7.09(d, 1H, J=8.5Hz), 7.08(s, 1H), 6.96(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.71(d, 2H, J=6.6Hz), 4.34-4.29(br.-d, 2H), 3.99, 3.93および3.58 (各々 s, 3H), 3.13-2.97(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.82-1.78(br.-d, 2H).

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1703, 1659, 1560, 1511.

融点 (酢酸エチル-エーテル): 136-139°C

【0071】実施例10 3-[1-(6, 7-ジエトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩 (化合物10)

第一段階: 化合物aに代えて参考例2で得られる3-[1-(2-クロロ-6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物b) 3.60g(7.09mmol) を用い、溶媒としてジメチルホルムアミドに代えてN-メチルピロリジノンを用いる以外は、実施例1の方法に準じて、標記化合物の遊離塩基を3.47g (収率85%) 白色結晶として得た。

【0072】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.01(d, 1H, J=1.5Hz), 7.49(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.11(s, 1H), 7.08(d, 1H, J=8.5Hz), 6.97(s, 1H), 5.30-5.20(m, 1H), 4.28-4.24(br.-d, 2H), 4.20および4.12 (各々 q, 2H, J=7.0Hz), 3.84-3.81(m, 8H), 3.58(s, 3H), 3.20-2.95(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.85-1.81(br.-d, 2H), 1.51および1.49 (各々 t, 3H, J=7.0Hz).

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1699, 1656, 1563, 1459, 1237, 1180, 1109.

融点 (エーテル): 228-229°C

【0073】第二段階: 第一段階で得られた遊離塩基1.0g(1.74mmol)を酢酸エチル20mlに溶解し、これに、室温下、過剰量の飽和塩化水素-酢酸エチル溶液を滴下し、10分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄することにより、標記化合物を0.87g (収率82%) 白色結晶として得た。

【0074】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.49(br.-s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.50(d, 1H, J=8.5Hz), 7.11(d, 1H, J=8.5Hz), 7.07(s, 1H), 5.45-5.30(m, 1H), 4.66-4.61(br.-d, 2H), 4.34-4.32(br.-d, 2H), 4.13-4.08(m, 6H), 3.84(br.-s, 4H), 3.57(s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.40-3.31(br.-t, 2H), 3.01-2.89(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.92-1.88(br.-d, 2H), 1.50および1.48 (各々 t, 3H, J=7.0Hz).

融点 (酢酸エチル): 193-195°C

【0075】実施例11 3-{1-[2-(シス-2, 6-ジメチルモルホリノ)-6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル]-4-ビペリジニル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩 (化合物11)

モルホリンに代えて2, 6-ジメチルモルホリン (トランス-シス混合物) を用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0076】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.01(d, 1H, J=1.5Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.10(s, 1H), 7.08(d, 1H, J=8.5Hz), 6.92(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.66-4.61(br.-d, 2H), 4.21-4.07(m, 6H), 3.70-3.69(m, 2H), 3.58(s, 3H), 3.10-2.99(m, 4H), 2.65-2.55(br.-t, 2H), 2.42(s, 3H), 1.82-1.76(br.-d, 2H), 1.51および1.49 (各々 t, 3H, J=7.0Hz), 1.28(d, 6H, J=6.0Hz). (遊離塩基として) IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1702, 1658, 1591, 1460, 1262.

融点 (エーテル): 241-242°C

【0077】実施例12 3-{1-[6, 7-ジエトキシ-2-(1-チオモルホリニル)-4-キナゾリニル]-4-ビペリジニル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩 (化合物12)

モルホリンに代えてチオモルホリンを用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0078】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.01(d, 1H, J=1.5Hz), 7.49(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.09(s, 1H), 7.09(d, 1H, J=8.5Hz), 6.90(s, 1H), 5.25-5.10(m, 1H), 4.25-4.08(m, 10H), 3.58(s, 3H), 3.10-2.99(m, 4H), 2.80-2.60(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.81-1.77(br.-d, 2H), 1.51および1.49 (各々 t, 3H, J=7.0Hz). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1698, 1657, 1587, 1458, 1270.

融点 (エーテル): 179-182°C

【0079】実施例13 3-(1-[6,7-ジエトキシ-2-(1-ピペラジニル)-4-キナゾリニル]-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン・2塩酸塩 (化合物13)

モルホリンに代えてピペラジンをを用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を無色非晶質固体として得た。

【0080】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.02(d, 1H, J=1.5Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.10(s, 1H), 7.09(d, 1H, J=8.5Hz), 7.00(s, 1H), 5.35-5.10(m, 1H), 4.29-4.24(br.-d, 2H), 4.20および4.13 (各々 q, 2H, J=7.0Hz), 4.10-4.00(m, 4H), 3.58(s, 3H), 3.17-2.99(m, 8H), 2.42(s, 3H), 1.81-1.76(br.-d, 2H), 1.52および1.49 (各々 t, 3H, J=7.0Hz). (遊離塩基として) IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1701, 1656, 1651, 1626, 1585, 1459, 1257.

【0081】実施例14 3-(1-[6,7-ジエトキシ-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-キナゾリニル]-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン・2メタンスルホン酸塩 (化合物14)

第一段階でモルホリンに代えてN-メチルピペラジンをを用い、第二段階で飽和塩化水素溶液に代えてメタンスルホン酸を用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0082】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.01(d, 1H, J=1.5Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.3, 1.5Hz), 7.10(s, 1H), 7.08(d, 1H, J=8.3Hz), 6.92(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.25-4.23(br.-d, 2H), 4.19および4.12 (各々 q, 2H, J=7.0Hz), 3.89-3.83(m, 4H), 3.58(s, 3H), 3.08-2.96(m, 4H), 2.51-2.48(m, 4H), 2.41 および2.34 (各々 s, 3H), 1.81-1.78(br.-d, 2H), 1.51 および1.48 (各々 t, 3H, J=7.0Hz). (遊離塩基として) IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1705, 1658, 1637, 1195.

融点 (酢酸エチル-エーテル): 187-189°C

【0083】実施例15 3-[1-(6,7-ジエトキシ-2-ピペリジノ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩 (化合物15)

モルホリンに代えてピペリジンをを用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0084】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.02(d, 1H, J=1.5Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.09(s, 1H), 7.09(d, 1H, J=8.5Hz), 6.90(br.-s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.30-4.05(m, 6H), 3.90-3.75(m, 4H), 3.58(s, 3H), 3.15-2.95(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.81-1.75(br.-

d, 2H), 1.64-1.53(m, 6H), 1.51および1.48 (各々 t, 3H, J=7.0Hz). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1706, 1648, 1586, 1459, 1271.

融点 (エタノール-エーテル): 189-191°C

【0085】実施例16 3-(1-[6,7-ジエトキシ-2-(1-ピロリジニル)-4-キナゾリニル]-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩 (化合物16)

モルホリンに代えてピロリジンをを用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0086】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.02(d, 1H, J=1.5Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.10(s, 1H), 7.08(d, 1H, J=8.5Hz), 6.95(br.-s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.40-4.24(m, 2H), 4.20および4.11 (各々 q, 2H, J=7.0Hz), 3.70-3.50(m, 4H), 3.58(s, 3H), 3.08-2.99(m, 4H), 2.42(s, 3H), 2.00-1.96(m, 4H), 1.80-1.77(br.-d, 2H), 1.50および1.48 (各々 t, 3H, J=7.0Hz). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1706, 1648, 1626, 1601, 1538, 1462, 1270.

融点 (エーテル): 220-222°C

【0087】実施例17 3-[1-(6,7-ジエトキシ-2-ヘキサメチレンイミノ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩 (化合物17)

モルホリンに代えてヘキサメチレンイミンを用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0088】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.01(d, 1H, J=2.0Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.6, 2.0Hz), 7.10(s, 1H), 7.08(d, 1H, J=8.6Hz), 6.90(br.-s, 1H), 5.30-5.10(m, 1H), 4.21-4.14(m, 4H), 4.10(q, 2H, J=7.0Hz), 3.90-3.70(m, 4H), 3.58(s, 3H), 3.07-2.95(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.95-1.80(m, 6H), 1.56-1.40(m, 4H), 1.50および1.47 (各々 t, 3H, J=7.0Hz). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm⁻¹): 1700, 1660, 1650, 1592.

融点 (エーテル): 154-163°C

【0089】実施例18 3-[1-(2-ジプロピルアミノ-6,7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩 (化合物18)

モルホリンに代えてジプロピルアミンを用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0090】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.02(d, 1H, J=1.5Hz

z), 7.48(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.09(s, 1H), 7.09(d, 1H, J=8.5Hz), 6.88(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 4.21-4.18(br.-d, 2H), 4.18および4.10(各々 q, 2H, J=7.0Hz), 3.65-3.50(m, 4H), 3.57(s, 3H), 3.10-2.95(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.80-1.66(m, 6H), 1.50および1.48(各々 t, 3H, J=7.0Hz), 0.95-0.91(dist.-t, 6H). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1708, 1659, 1627, 1593, 1543, 1361.

融点(エーテル): 240-242°C

【0091】実施例19 3-[1-(6, 7-ジエトキシ-2-プロピルアミノ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩(化合物19)

モルホリンに代えてプロピルアミンを用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0092】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.01(d, 1H, J=1.5Hz), 7.49(dd, 1H, J=8.3, 1.5Hz), 7.10(d, 1H, J=8.3Hz), 7.09(s, 1H), 6.93(s, 1H), 5.40-5.20(m, 1H), 4.52-4.48(br.-d, 2H), 4.20および4.09(各々 q, 2H, J=7.0Hz), 3.58(s, 3H), 3.47-3.40(m, 2H), 3.29-3.19(br.-t, 2H), 3.04-2.97(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.88-1.84(br.-d, 2H), 1.67(sext, 2H, J=7.0Hz), 1.50, 1.48および1.00(各々 t, 3H, J=7.0Hz). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1702, 1657, 1524.

融点(エーテル): 225-227°C

【0093】実施例20 3-[1-(6, 7-ジエトキシ-2-イソプロピルアミノ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩(化合物20)

モルホリンに代えてイソプロピルアミンを用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0094】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.00(d, 1H, J=1.5Hz), 7.50(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.10(d, 1H, J=8.5Hz), 7.08(s, 1H), 6.99(br.-s, 1H), 5.40-5.20(m, 1H), 4.70-4.65(br.-d, 2H), 4.22-4.06(m, 5H), 3.57(s, 3H), 3.39-3.31(br.-t, 2H), 2.97-2.93(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.87-1.84(br.-d, 2H), 1.49および1.47(各々 t, 3H, J=7.0Hz), 1.32(d, 6H, J=6.0Hz). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1699, 1659, 1634, 1542, 1518.

融点(エタノール-酢酸エチル-エーテル): 170-172°C

【0095】実施例21 3-[1-(2-シクロヘキシルアミノ-6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-

-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩(化合物21)

モルホリンに代えてシクロヘキシルアミンを用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0096】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.01(d, 1H, J=1.5Hz), 7.49(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.09(d, 1H, J=8.5Hz), 7.09(s, 1H), 6.91(s, 1H), 5.40-5.20(m, 1H), 4.37-4.23(br.-d, 2H), 4.19および4.10(各々 q, 2H, J=7.0Hz), 4.00-3.80(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.22-3.13(br.-t, 2H), 3.05-2.97(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.06-2.03(m, 2H), 1.85-1.75(m, 4H), 1.50および1.48(各々 t, 3H, J=7.0Hz), 1.38-1.27(m, 6H). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1702, 1654, 1635, 1599, 1542.

融点(酢酸エチル): 170-173°C

【0097】実施例22 3-[1-(2-シクロオクチルアミノ-6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩(化合物22)

モルホリンに代えてシクロオクチルアミンを用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0098】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.15(br.-d, 1H, NH), 8.01(d, 1H, J=1.5Hz), 7.50(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.10(d, 1H, J=8.5Hz), 7.08(s, 1H), 6.92(s, 1H), 5.40-5.20(m, 1H), 4.69-4.64(br.-d, 2H), 4.20および4.07(各々 q, 2H, J=7.0Hz), 4.20-4.00(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.40-3.31(br.-t, 2H), 3.02-2.94(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.00-1.50(m, 16H), 1.50および1.47(各々 t, 3H, J=7.0Hz). (塩酸塩として)

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1704, 1699, 1657, 1636, 1359.

融点(エーテル): 231-234°C

【0099】実施例23 3-[1-(6, 7-メチレンジオキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩(化合物23)

化合物bに代えて参考例3で得られる3-[1-(2-クロロ-6, 7-メチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物c)を用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0100】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.02(d, 1H, J=2.0Hz), 7.49(dd, 1H, J=8.6, 2.0Hz), 7.09(s, 1H), 7.09(d, 1H, J=8.6Hz), 6.90(s, 1H), 6.01(s, 2H), 5.30-5.10(m, 1H), 4.20-4.10(br.-d, 2H), 3.90-3.70(m, 8H), 3.58(s, 3H), 3.10-2.95(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.

86-1.75(br.-d, 2H). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1702, 1654, 1649, 1510.

融点(エタノール-エーテル): 278-280°C

【0101】実施例24 3-[1-(2-モルホリノ-6, 7-ジプロボキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩(化合物24)

化合物bに代えて参考例4で得られる3-[1-(2-クロロ-6, 7-ジプロボキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物d)を用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0102】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.02(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.48(dd, 1H, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$), 7.10(s, 1H), 7.08(d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.91(s, 1H), 5.30-5.25(m, 1H), 4.30-4.20(br.-d, 2H), 4.07および4.00(各々 t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.90-3.81(m, 8H), 3.58(s, 3H), 3.09-2.99(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.94-1.80(m, 6H), 1.07(t, 6H, $J=6.5\text{Hz}$). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1704, 1656, 1631, 1596, 1511.

融点(エタノール-エーテル-ヘキサン): 160-163°C

【0103】実施例25 3-[1-(6, 7-ジイソプロボキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩(化合物25)

化合物bに代えて参考例5で得られる3-[1-(2-クロロ-6, 7-ジイソプロボキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物e)を用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0104】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.02(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.58(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.22(s, 1H), 7.08(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.92(s, 1H), 5.30-5.10(m, 1H), 4.69および4.41(各々 sept, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 4.29-4.26(br.-d, 2H), 3.90-3.75(m, 8H), 3.58(s, 3H), 3.09-2.98(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.82-1.79(br.-d, 2H), 1.42および1.34(各々 d, 3H, $J=6.0\text{Hz}$). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1704, 1652, 1543, 1510.

融点(エタノール-酢酸エチル-エーテル): 189-192°C

【0105】実施例26 3-[1-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン・塩酸塩(化合物26)

化合物bに代えて参考例6で得られる3-[1-(7-

ベンジルオキシ-2-クロロ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物f)を用いる以外は、実施例10の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0106】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.02(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.51-7.26(m, 6H), 7.10(s, 1H), 7.08(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.99(s, 1H), 5.40-5.20(m, 3H), 4.30-4.20(br.-d, 2H), 3.92(s, 3H), 3.90-3.60(m, 8H), 3.58(s, 3H), 3.21-2.95(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.83-1.75(br.-d, 2H). (遊離塩基として)

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1704, 1657, 1649, 1540, 1273.

融点(エーテル): 176-178°C

【0107】実施例27 3-[1-(6, 7-ジメトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物27)

化合物aに代えて参考例7で得られる3-[1-(2-クロロ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル]メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物h) 300mg(0.59mmol)を用い、溶媒としてジメチルホルムアミドに代えてN-メチルピロリジノンを用いる以外は、実施例1の方法に準じて、標記化合物を250mg(収率76%)白色結晶として得た。

【0108】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.02(s, 1H), 7.48(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.12(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.98(s, 1H), 6.92(br.-s, 1H), 4.16-4.04(br.-d, 4H), 3.97および3.92(各々 s, 3H), 3.80(br.-s, 8H), 3.65(s, 3H), 3.07-2.98(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.28-2.10(m, 1H), 1.83-1.59(m, 4H).

融点(メタノール-水): 255-256°C

【0109】実施例28 3-{1-[2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル]-4-ビペリジニル}メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物28)

モルホリンに代えてジエタノールアミンを用いる以外は、実施例27の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0110】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.02(s, 1H), 7.50(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.12(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.96(s, 1H), 6.87(br.-s, 1H), 4.17-4.04(br.-d, 4H), 3.98および3.91(各々 s, 3H), 3.91-3.82(m, 8H), 3.60(s, 3H), 3.04-2.95(br.-t, 2H), 2.42(s, 3H), 2.31-2.13(m, 1H), 1.88-1.77(br.-d, 2H), 1.71-1.57(m, 2H).

融点(メタノール-水): 223-224°C

【0111】実施例29 3-{2-[1-(6, 7-ジメトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-4-

ービペリジニル] エチル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物29)

参考例13で得られる4-[2-(2-アミノ-5-メチルベンゾイルアミノ) エチル] - 1-(6, 7-ジメトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル) ビペリジン (化合物i) 540mg (1.01mmol) にクロロ炭酸エチル10mlを加え、10時間加熱還流した。室温に冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサンとエーテルを加え、析出した結晶を濾取することにより、4-[2-(2-エトキシカルボニルアミノ-5-メチルベンゾイルアミノ) エチル] - 1-(6, 7-ジメトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル) ビペリジンの粗生成物を430mg得た。この粗生成物をエタノール10mlに溶解し、これに水酸化カリウム210mgを加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を洗浄、乾燥し、溶媒を留去することにより、標記化合物を360mg (収率、2段階64%) 白色結晶として得た。

【0112】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.95(br.-s, 1H, NH), 7.92(s, 1H), 7.42(d, 1H, J=8.3Hz), 6.99-6.96(m, 3H), 4.20-4.12(m, 4H), 4.00および3.92(各々 s, 3H), 3.80(br.-s, 8H), 3.14-3.00(br.-t, 2H), 2.40(s, 3H), 2.01-1.97(br.-d, 2H), 1.74-1.54(m, 5H).

融点 (メタノール-水): 185-188°C

【0113】実施例30 3-{2-[1-(6, 7-ジメトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル] エチル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物30)

実施例29で得られた化合物29, 350mg (0.7mmol) をジメチルホルムアミド5mlに懸濁し、これに60% 水素化ナトリウム42mg (1.05mmol) およびヨウ化メチル0.1ml (1.54mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を終了させた後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を洗浄、乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られる粗結晶をエタノールとエーテルの混合溶媒で洗浄することにより、標記化合物を190mg (収率48%) 白色結晶として得た。

【0114】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.02(s, 1H), 7.50(d, 1H, J=8.6Hz), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 6.98(s, 1H), 6.95(br.-s, 1H), 4.18-4.06(m, 4H), 3.99 および3.92(各々 s, 3H), 3.81(br.-s, 8H), 3.59(s, 3H), 3.12-2.95(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.05-1.91(m, 2H), 1.80-1.42(m, 5H).

融点 (エタノール-エーテル): 138°C

【0115】実施例31 3-{2-[1-[2-ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル]-4-ビペリジニル] エチル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-2, 4-

ジオキソキナゾリン (化合物31)

化合物iに代えて参考例14で得られる4-[2-(2-アミノ-5-メチルベンゾイルアミノ) エチル] - 1-[2-ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル] ビペリジン (化合物j) を用いる以外は、実施例29の方法に従って、標記化合物を白色結晶として得た。

【0116】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.91(s, 1H), 7.40(d, 1H, J=8.6Hz), 6.99-6.95(m, 3H), 4.16-4.11(m, 4H), 3.96 および3.91(各々 s, 3H), 3.94-3.84(m, 8H), 3.09-3.00(br.-t, 2H), 2.40(s, 3H), 2.02-1.97(br.-d, 2H), 1.80-1.49(m, 5H).

融点 (メタノール-水): 167-169°C

【0117】参考例1 3-[1-(2-クロロ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ビペリジニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物a)

第一段階: 参考例7で得られる3-(1-エトキシカルボニル-4-ビペリジニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物g) 5.0g (14.5mmol) を48% 臭化水素酸50mlに溶解し、1.5時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残渣にエタノールを加え、析出した結晶を濾取することにより、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-ビペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩5.04g (収率99%) の白色結晶を得た。

【0118】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.85(d, 1H, J=2.0Hz), 7.60(dd, 1H, J=8.6, 2.0Hz), 7.35(d, 1H, J=8.6Hz), 5.16-5.07(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.41-3.36(br.-d, 2H), 3.13-3.05(m, 2H), 2.86-2.73(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.81-1.77(br.-d, 2H). IR(KBr錠) (cm⁻¹): 1696, 1627, 1512.

融点 (エタノール): >300 °C

【0119】第二段階: 第一段階で得られた臭化水素酸塩2.0g (5.65mmol) および2, 4-ジクロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン1.47g (5.65mmol) をメタノール40mlに懸濁し、これにトリエチルアミン2.0ml (14.1mmol) を加え、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、析出した結晶を濾取した。結晶を水およびメタノールで洗浄することにより、標記化合物を2.27g (収率81%) 白色結晶として得た。

【0120】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.01(d, 1H, J=1.0Hz), 7.49(dd, 1H, J=8.5, 1.0Hz), 7.26(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.10(d, 1H, J=8.5Hz), 5.38-5.26(m, 1H), 4.50-4.45(br.-d, 2H), 4.01, 3.99および3.58(各々 s, 3H), 3.29-3.20(br.-t, 2H), 3.11-2.96(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.90-1.85(br.-d, 2H).

IR(KBr錠) (cm⁻¹): 1706, 1655, 1512, 1480, 1218.

融点 (エーテル): 234-236°C

【0121】参考例2 3-[1-(2-クロロ-6,7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物b)

2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに代えて2,4-ジクロロ-6,7-ジエトキシキナゾリンを用いる以外は、参考例1の方法に準じて、標記化合物を淡黄色結晶として得た。

【0122】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.01(d, 1H, $J=1.3\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.6, 1.3\text{Hz}$), 7.16(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 5.31-5.25(m, 1H), 4.46-4.39(br.-d, 2H), 4.22および4.17(各々 q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.58(s, 3H), 3.25-3.16(br.-t, 2H), 3.10-2.99(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.88-1.83(br.-d, 2H), 1.53および1.52(各々 t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1694, 1657, 1511, 1336, 1033.

融点(メタノール-水): 209-210°C

【0123】参考例3 3-[1-(2-クロロ-6,7-メチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物c)

2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに代えて2,4-ジクロロ-6,7-メチレンジオキシキナゾリンを用いる以外は、参考例1の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0124】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.01(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$), 7.18(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.12(s, 2H), 5.34-5.24(m, 1H), 4.37-4.32(br.-d, 2H), 3.58(s, 3H), 3.22-2.96(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.86-1.82(br.-d, 2H).

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1703, 1649, 1620, 1509, 1464.

融点(酢酸エチル-エーテル): 278-280°C

【0125】参考例4 3-[1-(2-クロロ-6,7-ジプロポキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物d)

2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに代えて2,4-ジクロロ-6,7-ジプロポキシキナゾリンを用いる以外は、参考例1の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0126】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.02(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.16(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 5.35-5.10(m, 1H), 4.46-4.40(br.-d, 2H), 4.09および4.05(各々 t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.58(s, 3H), 3.25-3.16(br.-t, 2H), 3.08-2.99(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.95-1.84(m, 6H), 1.09および1.08(各々 t, 3H, $J=6.5\text{Hz}$).

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1700, 1665, 1655, 1510.

融点(エーテル): 171-173°C

【0127】参考例5 3-[1-(2-クロロ-6,

7-ジイソプロポキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物e)

2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに代えて2,4-ジクロロ-6,7-ジイソプロポキシキナゾリンを用いる以外は、参考例1の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0128】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.01(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.26(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.32-5.24(m, 1H), 4.69および4.55(各々 sept, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 4.52-4.50(br.-d, 2H), 3.58(s, 3H), 3.26-3.18(br.-t, 2H), 3.09-2.94(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.87-1.83(br.-d, 2H), 1.44および1.38(各々 d, 3H, $J=6.0\text{Hz}$).

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1699, 1657, 1479, 1460, 1246.

融点(エーテル): 130-132°C

【0129】参考例6 3-[1-(7-ベンジルオキシ-2-クロロ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物f)

2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに代えて7-ベンジルオキシ-2,4-ジクロロ-6-メトキシキナゾリンを用いる以外は、参考例1の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た。

【0130】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.01(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.51-7.32(m, 6H), 7.21(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 5.40-5.20(m, 1H), 5.27(s, 2H), 4.45-4.41(br.-d, 2H), 3.98および3.58(各々 s, 3H), 3.26-3.17(br.-t, 2H), 3.10-3.00(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.88-1.85(br.-d, 2H).

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1701, 1645, 1503, 1429.

融点(酢酸エチル-エーテル): 146-150°C

【0131】参考例7 3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物g)

ケミカル アンド ファーマシューティカル プレタン(Chem. Pharm. Bull.), 34巻, 1907-1916頁

(1986年)記載の方法に準じて得られる3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-2,4-ジオキソキナゾリン1.0g(3.02mmol)を用い、実施例30の方法に準じて、標記化合物を745.6mg(収率72%)白色結晶として得た。

【0132】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.99(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.45(dd, 1H, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.07(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 5.17-5.06(m, 1H), 4.40-4.20(m, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.55(s, 3H), 2.96-2.82(br.-t, 2H), 2.77-2.64(m, 2H), 2.41(s, 3H), 1.66-1.61(br.-d, 2H),

1.27(t, 3H, J=7.3Hz).

IR(KBr錠)(cm^{-1}): 1702, 1680, 1658, 1240.

融点(エーテル): 156-157°C

【0133】参考例8 3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物k)

3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-2, 4-ジオキソキナゾリンに代えて、3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-2, 4-ジオキソキナゾリン2.74g(7.94mmol)を用いる以外は、参考例7の方法に準じて、標記化合物を2.40g(収率84%)白色結晶として得た。

【0134】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.01(s, 1H), 7.50(d, 1H, J=8.6Hz), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 4.28-4.07(m, 4H), 4.02(d, 2H, J=7.3Hz), 3.59(s, 3H), 2.74-2.65(br.-t, 2H), 2.42(s, 3H), 2.10-1.96(m, 1H), 1.66-1.62(br.-d, 2H), 1.39-1.16(m, 5H).

【0135】参考例9 3-[1-(2-クロロ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物h)

化合物gに代えて参考例8で得られた化合物kを用いる以外は、参考例1の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た(収率、2段階64%)。

【0136】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.03(s, 1H), 7.51(d, 1H, J=8.6Hz), 7.16(s, 1H), 7.13(d, 1H, J=8.6Hz), 7.05(s, 1H), 4.29-4.24(br.-d, 2H), 4.12(d, 2H, J=6.9Hz), 3.99, 3.97 および 3.61(各々 s, 3H), 3.12-3.04(br.-t, 2H), 2.43(s, 3H), 2.38-2.24(m, 1H), 1.89-1.85(br.-d, 2H), 1.71-1.64(m, 2H).

融点(メタノール-水): 270-271°C

【0137】参考例10 1-(2-クロロ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-[2-(5-メチル-2-ニトロベンゾイルアミノ)エチル]ピペリジン(化合物m)

5-メチル-2-ニトロ安息香酸2.5g(11.8mmol)に塩化チオニル10mlを加え、100°Cで1.5時間加熱した。溶媒を減圧留去し、これにジクロロメタン50mlを加えた(溶液A)。ケミカル アンド ファーマシューティカル プレタン(Chem. Pharm. Bull.), 38巻、3014-3019頁(1990年)およびその引用文献記載の方法に準じて得られる4-(2-アミノエチル)-1-(2-クロロ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)ピペリジン2.5gをジクロロエタンに溶解し、これにトリエチルアミン9.7mlを加え、室温で攪拌した後、溶液Aを滴下した。30分間室温で反応させた後、反応液を水に滴下し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を洗浄、乾燥

後、溶媒を減圧留去し、残渣をエタノールとエーテルの混合溶媒で洗浄することにより、標記化合物を5.0g(収率83%)白色結晶として得た。

【0138】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.99(d, 1H, J=8.2Hz), 7.35(d, 1H, J=8.2Hz), 7.30, 7.16および7.06(各々 s, 1H), 5.82(br.-s, 1H, NH), 4.34-4.29(br.-d, 2H), 3.99および3.98(各々 s, 3H), 3.61-3.54(m, 2H), 3.20-3.10(m, 2H), 2.46(s, 3H), 1.99-1.94(br.-d, 2H), 1.79-1.47(m, 5H).

【0139】参考例11 1-(6, 7-ジメトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-4-[2-(5-メチル-2-ニトロベンゾイルアミノ)エチル]ピペリジン(化合物n)

参考例10で得られた化合物m, 2.5g(4.87mmol)を用い、溶媒としてジメチルホルムアミドに代えてN-メチルピロリジノンを用いる以外は、実施例1の方法に準じて、標記化合物を2.29g(収率83%)白色結晶として得た。

【0140】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.00(d, 1H, J=8.2Hz), 7.35(d, 1H, J=8.2Hz), 7.30および6.99(各々 s, 1H), 6.93(br.-s, 1H), 5.74(br.-s, 1H, NH), 4.17-4.12(br.-d, 2H), 3.98 および 3.93(各々 s, 3H), 3.81(br.-s, 8H), 3.61-3.48(m, 2H), 3.07-2.99(br.-t, 2H), 2.46(s, 3H), 1.94-1.89(br.-d, 2H), 1.70-1.32(m, 5H).

【0141】参考例12 1-[2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル]-4-[2-(5-メチル-2-ニトロベンゾイルアミノ)エチル]ピペリジン(化合物o)

化合物m, 4.0g(7.80mmol)を用い、モルホリンに代えてジエタノールアミンを用いる以外は、参考例11の方法に準じて、標記化合物を3.24g(収率71%)白色結晶として得た。

【0142】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.99(d, 1H, J=8.6Hz), 7.35(d, 1H, J=8.6Hz), 7.30(s, 1H), 7.02(br.-s, 1H), 6.95(s, 1H), 5.86(br.-s, 1H, NH), 4.21-4.16(br.-d, 2H), 3.97および3.92(各々 s, 3H), 3.92-3.84(m, 8H), 3.60-3.52(m, 2H), 3.13-3.04(br.-t, 2H), 2.47(s, 3H), 1.98-1.93(br.-d, 2H), 1.85-1.45(m, 5H).

【0143】参考例13 4-[2-(2-アミノ-5-メチルベンゾイルアミノ)エチル]-1-(6, 7-ジメトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)ピペリジン(化合物i)

参考例11で得られた化合物n, 2.06g(3.65mmol)をエタノール60mlに懸濁し、これに10%パラジウム/炭素500mgを加え、水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。過剰剤を用いて反応液を濾別し、濾液を減圧留去することにより、標記化合物を1.60g(収率82%)白色結晶として得た。

【0144】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.10(s, 1H), 7.03(d, 1H, J=8.2Hz), 6.98(s, 2H), 6.62(d, 1H, J=8.2Hz), 6.10(br.-s, 1H), 4.18-4.14(br.-d, 2H), 3.98 および 3.92 (各々 s, 3H), 3.84-3.79(m, 8H), 3.54-3.47(m, 2H), 3.07-2.98(br.-t, 2H), 2.24(s, 3H), 1.93-1.89 (br.-d, 2H), 1.80-1.47(m, 5H).

【0145】参考例14 4-[2-(2-アミノ-5-メチルベンゾイルアミノ)エチル]-1-[2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル]ピペリジン(化合物j)

参考例12で得られた化合物o, 2.87g(4.93mmol)を用いる以外は、参考例13の方法に準じて、標記化合物を

2.12g (収率78%) 白色結晶として得た。

【0146】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.10(s, 1H), 7.04(d, 1H, J=8.2Hz), 6.94(s, 2H), 6.62(d, 1H, J=8.2Hz), 6.10(br.-s, 1H), 4.15-4.10(br.-d, 2H), 3.96 および 3.91 (各々 s, 3H), 3.90-3.83(m, 8H), 3.54-3.47(m, 2H), 3.07-2.98(br.-t, 2H), 2.24(s, 3H), 1.96-1.91 (br.-d, 2H), 1.79-1.46(m, 5H).

【0147】

【発明の効果】本発明により、アデノシン取り込み阻害作用を有し、心筋保護および足浮腫等の炎症の予防または治療に有用なキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

フロントページの続き

(72)発明者 矢尾 幸三

静岡県駿東郡長泉町下土狩586-2

(72)発明者 唐沢 啓

静岡県駿東郡長泉町納米里378-6